

Express Mail Label No. EV608118846US

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: TAE SEOK MOON, ET AL)
)
)
For: HYALURONIC ACID DERIVATIVE GEL AND METHOD)
FOR PREPARING THE SAME)

CLAIM FOR PRIORITY

Mail Stop PCT
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Applicants hereby claim the benefits of the filing date of July 26, 2002 to Korean Application No. 10-2002-0044261 under provisions of 35 U.S.C. 119 and the Korean Convention for the protection of Industrial Property.

If any fees are due with regard to this claim for priority, please charge them to Deposit Account No. 06-1130 maintained by Applicants' attorneys.

Respectfully submitted,

CANTOR COLBURN LLP

By 

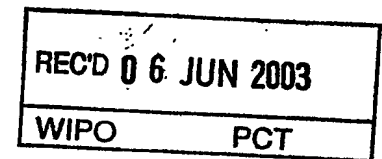
Soonja Bae
Registration No. (See Attached)
Cantor Colburn LLP
55 Griffin Road South
Bloomfield, CT 06002
PTO Customer No. 23413
Telephone: (860) 286-2929
Facsimile: (860) 286-0115

Date: January 7, 2005



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

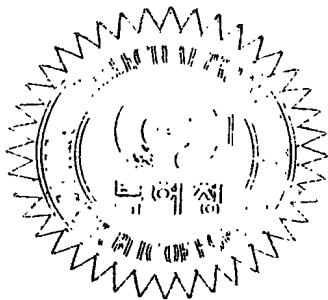
This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.



출원 번호 : 10-2002-0044261
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 07월 26일
Date of Application JUL 26, 2002

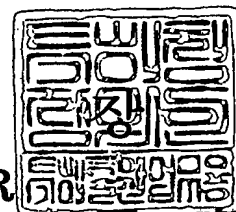
출원인 : 주식회사 엘지생명과학
Applicant(s) LG Life Sciences Ltd.



2003 년 05 월 21 일

특 허 청

COMMISSIONER



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.07.25
【발명의 명칭】	히알루론산의 유도체 겔 및 그 제조방법
【발명의 영문명칭】	Hyaluronic Acid Derivative Gel and Method for Preparing the Same
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지씨아이
【출원인코드】	1-1998-001275-0
【대리인】	
【성명】	조인제
【대리인코드】	9-1999-000606-6
【포괄위임등록번호】	1999-067127-1
【발명자】	
【성명의 국문표기】	문태석
【성명의 영문표기】	MOON, Tae SepI
【주민등록번호】	750511-1231723
【우편번호】	471-010
【주소】	경기도 구리시 인창동 일신건영아파트 602-304
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김진훈
【성명의 영문표기】	KIM, Jin Hoon
【주민등록번호】	670625-1036113
【우편번호】	305-390
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 464-1 엑스포아파트 304-604
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이재영
【성명의 영문표기】	LEE, Jae Young
【주민등록번호】	740717-1388221

【우편번호】	152-091
【주소】	서울특별시 구로구 개봉1동 109-16호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	민병혁
【성명의 영문표기】	MIN,Byung Hyuk
【주민등록번호】	730711-1140511
【우편번호】	404-252
【주소】	인천광역시 서구 가좌2동 범양아파트 101-1105
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조광용
【성명의 영문표기】	CHO,Kwang Yong
【주민등록번호】	750905-1251235
【우편번호】	456-090
【주소】	경기도 안성시 명륜동 149-2
【국적】	KR
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대 리인 제 (인) 조인
【수수료】	
【기본출원료】	16 면 29,000 원
【가산출원료】	0 면 0 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	0 항 0 원
【합계】	29,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 아민기가 존재하는 당 화합물이 아미드화 반응을 통해 히알루론산 또는 그 양이온염과 결합하는 것을 특징으로 하는, 고점성과 고탄성을 갖는 히알루론산 유도체 겔 및 그 제조방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 히알루론산 유도체는 열에 대해 특이한 반응을 보이며 열처리 등을 통해 다양하게 변하는 물성을 갖는 겔을 제조하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 히알루론산 유도체는 유착방지용 겔, 주름살 치료제, 성형보조물, 관절염 치료제, 약물 전달체 등 다양한 용도로 사용될 수 있다.

【색인어】

히알루론산 유도체 겔, 아미드화 반응, 카르보디이미드, 열처리, 성형보조물

【명세서】

【발명의 명칭】

히알루론산의 유도체 겔 및 그 제조방법{Hyaluronic Acid Derivative Gel and Method for Preparing the Same}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 히알루론산의 아미드 유도체 겔 및 그 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 다양한 분자량의 히알루론산 또는 그 양이온염과 다양한 분자량의 아민기가 존재하는 당 화합물을 아미드화 반응을 통해 결합시켜 히알루론산 유도체 겔을 제조하며, 아미드 반응의 조건에 따라 열에 대한 특성이 상이한 다양한 물성의 히알루론산 유도체 겔 및 그 제조방법에 관한 것이다.
- <2> 히알루론산(Hyaluronic acid)은 엔-아세틸-디-글루코사민 (N-acetyl-D-glucosamine)과 디-글루쿠론산(D-glucuronic acid)으로 이루어진 반복단위가 선형으로 연결되어 있는 생체고분자 물질로, 안구의 유리액, 관절의 활액, 닭벼슬 등에 많이 존재한다. 여기서 히알루론산이라는 용어는 히알루론산과 그의 양이온염을 모두 지칭하는 말이다. 본 발명의 히알루론산의 양이온염은 나트륨염, 칼륨염 등과 같은 무기염기의 염과 테트라부틸암모늄염 등의 유기염을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- <3> 히알루론산 유도체는 수술 후, 유착방지용 필름 또는 겔, 주름살 치료제, 성형 보조물, 관절염 치료제, 약물 전달체 등 여러 가지 용도로 개발되고 있다. 특히 히알루론산 유

도체 겔은 독특한 물성으로 인하여 여러 응용분야에서 관심이 증대되고 있다. 미국특허 제 5,356,883호에서는 다양한 카르보다이미드를 사용하여 합성한 오-아실우레아나 엔-아실우레아로 카르복시기가 변형된 히알루론산 유도체 겔을 게재하고 있다. 미국특허 제 5,827,937호에서는 두 단계의 가교반응을 거쳐 가교된 다당류 겔을 게재하고 있으며, 또한 미국특허 제 5,399,351호에서는 다양한 물성을 갖는 겔의 제조방법을 게재하고 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <4> 본 발명의 목적은 아민기가 존재하는 당 화합물이 아미드화 반응을 통해 히알루론산과 결합되는 히알루론산 유도체 겔을 제공하는 것이다.
- <5> 본 발명의 다른 목적은 다양한 반응 조건을 사용함으로써 열에 대한 특성이 상이한 다양한 물성의 히알루론산 유도체 겔을 제공하는 것이다.
- <6> 본 발명의 또 다른 목적은 열처리 등을 통해 다양한 물성을 갖는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- <7> 본 발명에 따른 히알루론산의 아미드 유도체 겔은 다양한 분자량의 히알루론산과 다양한 분자량의 아민기가 존재하는 당 화합물이 아미드화 반응을 통해 결합되어 제조되며, 상기 히알루론산 유도체 겔은 점성과 탄성이 매우 우수하여 여러 가지 용도로 응용 가능하다. 특히 본 발명의 히알루론산 유도체는 열에 대해 특이한 반응을 보이는 물질로서, 열처리 등을 통해 다양하게 변하는 물성을 보이는 겔을 제조하는데 사용될 수 있다. 또

한 본 발명은 아미드 반응의 조건에 따라 열에 대한 특성이 상이한 다양한 물성의 히알루론산 유도체를 제공한다.

<8> 또한, 본 발명에 따른 히알루론산의 아미드 유도체 겔은 아민기가 존재하는 당 화합물과 히알루론산의 물리적 결합, 즉 이온결합 상태를 유지하는 것이 아니라 아미드결합을 통한 공유결합을 형성함으로써, 생체 내 여러 조건에서도 견딜 수 있는 생체재료이다. 그리고 카르보디이미드를 이용한 기존의 히알루론산 유도체와는 전혀 다른 물성을 갖는 새로운 생체재료이다.

<9> 본 발명의 히알루론산 유도체 겔의 제조방법은 히알루론산 수용액과 아민기가 존재하는 당 화합물 수용액을 혼합하여 이온결합을 유도한 뒤, 근접해 있는 두 작용기, 즉 카르복시 음이온과 아민 양이온을 카르복시기의 활성화제를 이용하여 반응시킨 후, 물과 산 수용액 등으로 세척하여 정제한 물질만을 분리하여 건조하는 과정으로 이루어진다. 상기 제조방법의 특징은 반응이 용이하고 분리 공정이 간단하며 유해성 유기용매를 사용하지 않는다는 데에 있다.

<10> 본 발명에 따른 히알루론산의 아미드 유도체 겔은 히알루산과 아민기를 갖는 당 화합물을 혼합교반하는 단계, 히알루론산의 카르복시기를 활성화하는 단계, 및 활성화된 카르복시기와 아민기를 반응시켜 제조한다.

<11> 상기 히알루론산은 히알루론산 나트륨, 히알루론산 칼륨, 히알루론산 암모늄, 히알루론산 칼슘, 히알루론산 마그네슘, 및 히알루론산 테트라부틸암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되어진다.

<12> 상기 히알루론산의 최종 반응농도는 0.05 mg/ml 내지 50 mg/ml인 것이 바람직하다.

- <13> 상기 히알루론산은 500,000 내지 5,000,000의 분자량 범위인 것이 바람직하다.
- <14> 상기 아민기를 갖는 당 화합물은 키토산, 키토산 유도체, 탈아세틸화된 히알루론산 및 탈아세틸화된 히알루론산의 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택되어진다.
- <15> 본 발명에 따른 히알루론산 유도체 겔은 아민기를 갖는 당 화합물이 갖는 아민기의 수에 대하여 히알루론산 카르복시기 수의 비율이 0.01 내지 100이 되도록 첨가하는 것이 바람직하다.
- <16> 상기 카르복시기의 활성화는 1-에틸-3(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 및 엔-하이드록시숙신이미드를 첨가하여 반응하는 것이 바람직하다.
- <17> 상기 1-에틸-3(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride, 이하 'EDC'라 한다.)는 최종 반응농도가 0.01 mg/ml 내지 20 mg/ml의 범위로 되도록 첨가되는 것이 바람직하다.
- <18> 상기 엔-하이드록시숙신이미드(N-Hydroxysuccinimide, 이하 'NHS'라 한다.)는 최종 반응농도가 0.1mg/ml 내지 20mg/ml의 범위로 되도록 첨가할 수 있다..
- <19> 본 발명의 히알루론산 유도체 겔은 열에 대해 특이한 반응을 보이는 물질로서, 열처리 등을 통해 다양한 물성을 갖는 겔을 제조할 수 있다. 상기 열처리 온도는 25℃ 내지 130℃가 바람직하고 40℃ 내지 80℃가 더 바람직하다. 열처리 시간은 0.5 시간 내지 144 시간이 바람직하다. 열처리 방법은 온도의 점진적 증가법 또는 점진적 감소법, 온도를 일정하게 유지하는 방법, 온도를 순간적으로 변화시키는 방법 등을 포함하는 열처리법으로 다양한 물성의 히알루론산 유도체 겔을 제조할 수 있다.

- <20> 본 발명에 따른 생성물은 당 업계에 공지된 통상의 방법에 의하여 반응계로부터 분리 및/또는 정제될 수 있다. 상기 분리 및 정제방법으로는 증류(대기압하 증류 및 감압증류를 포함), 재결정, 칼럼 크로마토그래피, 이온교환 크로마토그래피, 겔 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 상 분리, 용매 추출, 투석, 세척 등을 이용할 수 있다. 상기 정제는 각 반응 후마다, 또는 일련의 반응 후에 수행할 수 있다.
- <21> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- <22> [실시예 1] : 키토산과 결합된 히알루론산 유도체 겔의 제조
- <23> 키토산과 결합된 히알루론산 유도체 겔을 제조하기 위해, 최종 반응농도가 5.0 mg/ml가 되도록 한 히알루론산 나트륨 (분자량 : 500,000 내지 2,500,000: LGCI) 수용액에 최종농도가 1.0 mg/ml가 되도록 키토산 (분자량 : 300 내지 1,600: 유젠바이오) 수용액을 첨가하여 교반하였다. 상기 혼합액에 최종 반응농도가 3.125 mg/ml이 되도록 EDC와 최종 반응농도가 3.750 mg/ml이 되도록 NHS를 첨가하며 교반하였다. EDC와 NHS의 첨가 후, 25℃에서 3시간동안 반응을 지속하여 점탄성이 높은 겔을 얻어내었다. 비교를 위해 키토산을 첨가하지 않고 모든 조건을 동일하게 한 상태에서 반응시킨 결과, 겔이 형성되지 않았다.
- <24> [실시예 2 내지 5] : 키토산과 결합된 히알루론산 유도체 겔의 제조 및 팽윤도 측정
- <25> 키토산과 결합된 히알루론산 유도체 겔을 생산하기 위해, 최종 반응 농도가 5.0 mg/ml가 되도록한 히알루론산 나트륨(분자량: 2,500,000 내지 5,000,000: LGCI) 수용액에 표

1에서 기재한 최종농도가 되도록 다양한 농도의 키토산(분자량: 300 내지 1,600: 유젠바 이오) 수용액을 첨가하며 교반하였다. 상기 혼합액에 최종 반응농도가 0.625 mg/ml이 되도록 EDC와 최종 반응농도가 0.750 mg/ml이 되도록 NHS를 첨가하며 교반하였다. EDC와 NHS의 첨가 후, 25℃에서 17시간동안 반응을 지속하였다. 여기에 최종농도가 1M이 되도록 NaCl을 첨가하고, 동일 부피의 에탄올을 첨가하여 키토산과 결합된 히알루론산 유도체를 침전시켰다. 침전물은 용액에서 분리하여 세척 후 건조하였다. 건조시킨 키토산과 결합된 히알루론산 유도체에 대하여 최종농도가 10 mg/ml이 되도록 물을 첨가하여, 겔로 이루어진 분산액을 얻어내었다. 여기에서 겔 덩어리만 분리하여 표면에 묻은 물기를 제거 후 질량(Wwet)을 측정하였다. 질량측정 후, 120℃에서 45분동안 방치하여 얻어진 건조된 히알루론산 유도체의 질량 (Wdry)을 측정하였다. 이를 다음 식에 따라 팽윤도 (swelling ratio)를 계산하였고, 그 결과를 표 1에 나타내었다.

<26> 팽윤도(Swelling Ratio) = W_{wet} / W_{dry}

<27> 【표 1】

실시예 2 내지 5 및 히알루론산 유도체 겔의 팽윤도

실시예	히알루론산 나트륨(mg/ml)	키토산(mg/ml)	팽윤도(W_{wet} / W_{dry})
2	5.0	0.125	18.8
3	5.0	0.250	30.8
4	5.0	0.500	58.1
5	5.0	1.000	>100

<28> [실시예 6 내지 9] : 키토산과 결합된 히알루론산 유도체 겔의 제조 및 복합점도 측정

<29> 키토산과 결합된 히알루론산 유도체 겔을 생산하기 위해, 최종 반응농도가 5.0 mg/ml가 되도록한 히알루론산 나트륨(분자량: 500,000 내지 2,500,000: LGCI) 수용액에 최종농

도가 1.0 mg/ml이 되도록 키토산(분자량: 300 내지 1,600: 유젠바이오) 수용액을 첨가하며 교반하였다. 상기 혼합액에 표 2에 기재된 것과 같이 다양한 농도의 EDC와 NHS를 첨가하며 교반하였다. EDC와 NHS의 첨가 후, 25℃에서 17시간동안 반응을 지속하였다.

여기에 최종농도가 1M이 되도록 NaCl을 첨가하고, 동일부피의 에탄올을 첨가하여 키토산과 결합된 히알루론산 유도체를 침전하였다. 침전물은 용액에서 분리하여 세척 후 건조하였다. 건조시킨 키토산과 결합된 히알루론산 유도체에 대하여 최종농도가 10 mg/ml이 되도록 물을 첨가하였을 때, 표 2에 기재된 것과 같이 다양한 성상의 물질을 얻었다.

<30> 각 실험예에 의해 얻어진 키토산과 결합된 히알루론산 유도체의 반응용액의 복합점도 (complex viscosity)를 리오메타(Rheometer, Paar Physica)를 사용하여 0.1 Hz, 25℃에서 측정하였고, 그 측정치는 하기 표 2와 같다.

<31> 【표 2】

실시예 6 내지 9 및 히알루론산 유도체 반응용액의 복합점도 (0.1Hz, 25℃)

실시예	EDC(mg/ml)	NHS(mg/ml)	복합점도(cP)	10 mg/ml이 되도록 물 첨가시 성상
6	0.000	0.000	520	용액
7	0.125	0.150	560	미세한 겔로 이루어진 분산액
8	0.625	0.750	1,200	작은 겔로 이루어진 분산액
9	3.125	3.750	5,000	한 덩어리의 겔

<32> 실시예 10 : 탈아세틸화된 히알루론산 유도체 겔의 제조

<33> 히알루론산을 높은 pH 또는 낮은 pH 조건에서 온도를 높여주면 탈아세틸화가 진행되어 활성이 큰 아민이 형성된다. 탈아세틸화를 수행하기 위하여 0.2 내지 10 N의 NaOH를 사용하여 히알루론산과 25℃ 내지 50℃에서 1시간 내지 30시간 동안 반응시켰다. 그 결과 탈아세틸화도가 1% 내지 40% 정도인 탈아세틸화된 히알루론산을 얻었다. 탈아세틸화된 히알루론산의 최종농도가 10 mg/ml이 되도록 하여, 최종농도가 2.4 mg/ml이 되도록 EDC

를 넣고, 최종농도가 2.9 mg/ml이 되도록 NHS를 넣어 25℃에서 3 시간동안 반응시키고, 정제한 후 건조 시킨 결과 겔이 형성된 것을 확인하였다.

<34> [실시예 11] : 탈아세틸화된 히알루론산과 결합된 히알루론산 유도체 겔의 제조

<35> 탈아세틸화도가 1% 내지 40% 정도인 탈아세틸화된 히알루론산과 히알루론산 나트륨 (분자량: 2,500,000 내지 5,000,000)을 각각 최종농도가 0.5 mg/ml이 되도록 혼합한 수용액을 만든 후, 최종농도가 0.2 mg/ml이 되도록 EDC와, 최종농도가 0.24 mg/ml 이 되도록 NHS를 넣고, 25℃에서 3 시간동안 반응시킨 후, 정제하고 건조 시킨 결과 겔이 형성된 것을 확인하였다.

<36> [실험예 1]. 키토산과 결합된 히알루론산 유도체 겔의 온도특성 측정

<37> 실시예 5, 7 및 8에서 제조된 키토산과 결합된 히알루론산 유도체 겔의 온도특성을 알아보기 위해서 25℃ 내지 75℃의 범위에서 온도를 증가시키면서 리오메타를 사용하여 0.1 Hz에서 각각의 유변물성을 측정하였고, 결과는 표 3 내지 5와 같다.

<38> 실시예 5의 히알루론산 유도체 겔은 약 60℃에서부터 점탄성의 급격한 증가를 보이며 탄성이 매우 높은 겔이 형성되는 것을 보였고, 실시예 7의 히알루론산 유도체 겔은 온도 증가에 따라 점탄성의 감소를 보이며 탄성보다는 점성이 우세한 특성을 보였다. 또한, 실시예 8의 히알루론산 유도체 겔은 25℃ 내지 75℃ 구간에서 점탄성의 변화가 거의 없는 특성을 보여, 온도변화에 따른 내부의 구조적 변화가 거의 없는 물리적특성을 나타내었다.

<39> 【표 3】

히알루론산 유도체 겔(실시에 5)의 온도에 따른 유변물성 (0.1Hz)

온도 (°C)	복합점도(cP)	저장 모듈러스(Pa)	손실 모듈러스(Pa)
25	51,000	30	11
30	49,000	29	11
35	46,000	27	10
40	42,000	25	9
45	37,000	22	8
50	37,000	22	7
55	53,000	33	6
60	56,000	35	5
65	496,000	310	38
70	1,130,000	706	83
75	13,741,000	8,226	2,665

<40> 【표 4】

히알루론산 유도체 겔 [실시에 7]의 온도에 따른 유변물성 (0.1 Hz)

온도 (°C)	복합점도(cP)	저장 모듈러스(Pa)	손실 모듈러스(Pa)
25	980	0.1270	0.603
30	833	0.0996	0.515
35	713	0.0782	0.442
40	552	0.0616	0.342
45	467	0.0467	0.290
50	416	0.0393	0.259
55	348	0.0339	0.216
60	312	0.0385	0.193
65	277	0.0319	0.171
70	249	0.0386	0.152
75	244	0.0545	0.144

<41> 【표 5】

히알루론산 유도체 겔 (실시에 8)의 온도에 따른 유변물성(0.1 Hz)

온도 (°C)	복합점도(cP)	저장 모듈러스(Pa)	손실 모듈러스(Pa)
25	16,000	9.8	2.55
30	16,600	10.1	2.46
35	16,800	10.3	2.34
40	16,900	10.4	2.28
45	17,200	10.6	2.22
50	17,500	10.8	2.18
55	17,500	10.8	2.18
60	17,600	10.9	2.04
65	17,800	11.0	1.99
70	17,700	11.0	1.98
75	17,400	10.8	1.92

<42> [실험예 2]. 키토산과 결합된 히알루론산 유도체 겔의 온도 특성 측정

<43> 실시예 2, 3 및 4에서 제조된 히알루론산 유도체 겔 분산액을 60℃에서 36 시간동안 방치한 결과 점탄성이 매우 높은 겔이 되었다. 리오메타를 사용하여 25℃, 0.02 Hz에서의 복합점도를 측정한 결과는 표 6과 같다.

<44> 【표 6】

키토산과 결합된 히알루론산 유도체 겔의 복합점도 (0.02Hz)

실시예	복합점도(cP)
2	475,000
3	710,700
4	127,610

<45> [실험예 3]. 다양한 열처리 방법을 통한 히알루론산 유도체 겔의 형성

<46> 실시예 1 내지 5 및 실시예 7 내지 9에서 제조한 히알루론산 유도체들을 25℃에 내지 130℃에서 0.1 시간 내지 72 시간동안 열처리한 결과 다음과 같은 유변물성을 보이는 겔 또는 겔 분산액 또는 용액이 형성되었다.

<47> 0.01Hz 내지 0.1 Hz의 진동수에서의 Complex Viscosity = 100cP 내지 20,000,000 cP

<48> 0.01Hz 내지 0.1 Hz의 진동수에서의 저장 모듈러스 (Storage Modulus) = 0 Pa 내지 20,000 Pa

<49> 0.01Hz 내지 0.1 Hz의 진동수에서의 손실 모듈러스 (Loss Modulus) = 0 Pa 내지 5000 Pa

【발명의 효과】

<50> 본 발명의 히알루론산 유도체 겔은 아민기가 존재하는 당 화합물과 히알루론산의 공유 결합으로 인해 생체 내 여러 조건에서도 견디는 생체 재료의 특성을 가진다. 제조에 있어서 반응이 용이하고, 분리가 간단하며, 유해성 유기용매를 사용하지 않는 특성을 가지며, 물질의 특성상, 점도와 탄성이 매우 우수하여 수술 후 사용되는 유착방지용 겔, 주름살 치료제, 성형보조물, 관절염 치료제, 약물 전달체 등의 다양한 용도로 사용될 수 있는 특성을 갖는다. 특히 본 발명은 다양한 반응조건을 사용함으로써, 열에 대한 특성이 상이한 다양한 물성의 히알루론산 유도체를 제조할 수 있다는 특징을 가지고 있다. 더구나 본 발명의 히알루론산 유도체는 열에 대해 다양하고도 특이한 거동을 보이는 물질로서, 다양한 열처리 방법을 통해 다양한 물성의 겔을 제조할 수 있다는 특징을 가지고 있다.

<51> 상기에서 본 발명은 기재된 구체예를 중심으로 상세히 설명되었지만, 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양한 변형 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연한 것이다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

히알루론산과 아민기를 갖는 당 화합물을 혼합교반하는 단계;

상기 히알루론산의 카르복시기를 활성화하는 단계; 및

상기 활성화된 카르복시기와 아민기를 반응시키기는 단계;

들로 이루어지는 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법.

【청구항 2】

제 1항에 있어서,

상기 히알루론산은 히알루론산 나트륨, 히알루론산 칼륨, 히알루론산 암모늄, 히알루론산 칼슘, 히알루론산 마그네슘, 및 히알루론산 테트라부틸암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법.

【청구항 3】

제 1항에 있어서,

상기 히알루론산의 최종 반응농도는 0.05 mg/ml 내지 50 mg/ml인 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법.

【청구항 4】

제 1항에 있어서,

상기 히알루론산은 500,000 내지 5,000,000의 분자량 범위인 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법.

【청구항 5】

제 1항에 있어서,

상기 아민기를 갖는 당 화합물은 키토산, 키토산 유도체, 탈아세틸화된 히알루론산 및 탈아세틸화된 히알루론산의 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법.

【청구항 6】

제 1항에 있어서,

상기 아민기를 갖는 당 화합물이 갖는 아민기의 수에 대하여 히알루론산 카르복시기 수의 비율이 0.01 내지 100이 되도록 첨가하는 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법.

【청구항 7】

제 1항에 있어서,

상기 카르복시기의 활성화는 1-에틸-3(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 및 엔-하이드록시숙신이미드를 첨가하여 반응하는 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법.

【청구항 8】

제 7항에 있어서,

상기 1-에틸-3(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드는 최종 반응농도가 0.01 mg/ml 내지 20 mg/ml의 범위로 되도록 첨가되는 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법.

【청구항 9】

제 7항에 있어서,

상기 엔-하이드록시숙신이미드는 최종 반응농도가 0.1mg/ml 내지 20mg/ml의 범위로 되도록 첨가되는 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법.

【청구항 10】

제 1항의 방법에 의해 제조된 히알루론산 유도체 겔을 25℃ 내지 130℃에서 0.5시간 내지 144 시간동안 열처리하는 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔의 제조방법.

【청구항 11】

제 1항 또는 제 10항의 방법으로 제조되는 것을 특징으로 하는 히알루론산 유도체 겔.